

BAB 1**PENDAHULUAN****1.1 Latar Belakang**

Lepra atau kusta adalah suatu penyakit infeksi kronis yang disebabkan oleh *Mycobacterium leprae* yang tahan asam dan tidak toxic. Kuman ini dapat menyerang organ tubuh seperti mata, testis, tulang, otot, tendon, persendian, membran mukosa, khususnya hati, ginjal dan kelenjar adrenal. Kerusakan pada lepra selalu terjadi pada saraf perifer dan melibatkan kulit. Penyakit ini dapat menyebabkan deformitas dan kecacatan tubuh yang permanen dan progresif sehingga pada gilirannya menimbulkan problem sosial dan ekonomi yang serius. Kecacatan inilah yang sangat ditakuti, bukan karena kecacatan tersebut dapat menyebabkan kematian, tetapi penderitaan yang bakal timbul bagi penderitanya sendiri dan keluarganya akibat stigma serta diskriminasi sosial oleh masyarakat lingkungannya. Oleh karena itu penyakit lepra bukanlah problem di bidang medis semata, tetapi merupakan masalah kesehatan masyarakat yang saling berkaitan erat dengan bidang sosial, budaya dan pendidikan masyarakat.

Diperkirakan saat ini di seluruh dunia tercatat penderita lepra sebanyak 2,4 juta orang (WHO, 1994). Pada tahun 1993 terjadi penurunan 23% dibandingkan dengan perkiraan 3,1 juta penderita dan pada tahun 1991 terjadi penurunan 56% bila dibandingkan dengan perkiraan jumlah penderita sebanyak 5,5 juta orang (WHO, 1994). Dari 6 wilayah kerja WHO (Afrika, Amerika, Asia Tenggara, Eropa, Mediterania, Pasifik), tercatat Asia Tenggara tampil dengan jumlah penderita lepra

tertinggi 1,8 juta orang dan angka prevalensi 5,6 per 10.000 penduduk (WHO, 1994). Indonesia berada di posisi ke 4 dengan jumlah penderita 54.289 orang dengan prevalensi 2,8 per 10.000 setelah India, Myanmar dan Thailand dalam jumlah penderita lepra terbanyak di kawasan tersebut (WHO, 1994). Jika dibandingkan dengan penyakit infeksi lain, jumlah penderita dan angka prevalensi lepra memang tidak terlalu tinggi, tetapi karena cacat yang diakibatkan, menjadikan lepra merupakan salah satu dari 6 penyakit tropis di dunia yang mendapat prioritas oleh WHO. Angka kecacatan akibat lepra berkisar antara 20-30% kasus baru, dan saat ini diperkirakan ada sekitar 1-2 juta penderita cacat lepra yang memerlukan penanganan rehabilitasi (WHO, 1994; Soebono, 1996).

Menurut laporan Departemen Kesehatan RI Direktorat Pemberantasan Penyakit Menular tahun 1998, situasi lepra di Indonesia agak menggembirakan, sebab terjadi penurunan sebesar 13,78% dari 31.695 penderita lepra yang tercatat di tahun 1997 menjadi 27.325 orang penderita di tahun 1998. Prevalensi secara nasional tercatat 1,57 per 10.000 penduduk (Depkes RI, 1998).

Distribusi penderita lepra di Indonesia tidak merata, sebagian besar ditemukan di Indonesia Bagian Timur (IBT) pada berbagai kantong endemik lepra (Louhenapessy dalam Amiruddin, 1996). Sulawesi Selatan merupakan salah satu daerah endemik lepra, sebab sampai dengan bulan Maret 1998, tercatat jumlah penderita sebanyak 2664 orang dengan prevalensi 3,26 per 10.000 penduduk. Di Indonesia Bagian Barat (IBB) angka prevalensi lepra tidak terlalu tinggi, seperti DKI Jakarta 0,87 per 10.000 penduduk atau Sumatera Utara hanya 0,29 per 10.000 penduduk. Meskipun sejak implementasi program pengobatan kombinasi di Indonesia

sudah dimulai sejak 1983, akan tetapi baru nanti pada tahun 1989 terjadi peningkatan program MDT yang sangat menonjol, jumlah penderita dilaporkan menunjukkan penurunan yang berarti. Namun hal ini belum diikuti dengan penurunan insidensi secara nyata dari tahun ke tahun bahkan cenderung mengalami kenaikan (Soebono, 1996).

Salah satu hal yang menarik perhatian para peneliti dalam masalah lepra adalah adanya variasi *symptom* interindividual dalam perkembangan penyakit setelah kena infeksi. Mayoritas individu mempunyai daya tahan tubuh yang prima atau respons imun yang efektif selama pemaparan dengan *M Leprae* dan melindungi mereka ke arah perkembangan penyakit. Namun pada sekelompok minoritas terjadi kekurangan daya tahan tubuh atau reaktivitas imun yang tidak efektif sehingga mudah berkembang ke arah penyakit setelah terinfeksi kuman. Perbedaan spektrum manifestasi klinik yang terjadi dapat bergerak dari kutub yang ringan (Tuberculoid) sampai ke kutub yang berat (lepromatous) seiring dengan penurunan *cell mediated immunity* (CMI) secara bertahap. Perubahan derajat imunitas seluler seseorang terhadap infeksi kuman patogen diatur oleh faktor genetik. Perubahan tersebut timbul karena adanya predisposisi genetik. Menurut Smith pada tahun 1978 perubahan tersebut diturunkan secara *recessive autosomal trait*, diperberat dengan kontribusi faktor lingkungan, seperti nutrisi, pekerjaan, kebersihan diri dan lingkungan, status ekonomi dan besarnya keluarga. Bukti bahwa faktor genetik berperan pada pemunculan lepra didasarkan adanya peningkatan frekuensi lepra, frekuensi abnormalitas respons imun, baik komponen respons seluler maupun humoral, yang bisa dibuktikan baik pada keluarga penderita maupun pada kembar identik (De Vries,

1976:1987; Ali dalam Job, 1980). Sampai saat ini telah diketahui adanya gen yang diduga berperan dalam predisposisi tersebut, antara lain HLA-DR2 merupakan petanda genetik bagi kerentanan terhadap tipe TT dan HLA-DR6 sebagai gen protektif terhadap lepra dalam populasi di Suriname (De Vries, 1976). Dari peneliti yang sama, pada tahun 1992, dilaporkan bahwa HLA-DR3 berhubungan dengan lepra tuberculoid dan HLA-DQ1 lebih umum dengan lepra lepromatosa. Sebaliknya menurut Izumi, 1982, HLA-DR2 merupakan petanda genetik terhadap kerentanan terhadap tipe LL pada populasi Jepang. Sementara Soebono, pada tahun 1997 membuktikan bahwa HLA-DR2, -DQB501, -DQ1 dan -DQ5 merupakan faktor resiko terhadap lepra lepromatosa, dan HLA-DR12 merupakan faktor proteksi terhadap lepra secara keseluruhan pada populasi Jawa.

Dari berbagai penelitian tersebut membuktikan bahwa HLA klas II memainkan peranan yang lebih penting terhadap kerentanan penyakit, sedangkan HLA klas I tidak begitu konsisten berhubungan dengan lepra. Oleh karena itu disimpulkan bahwa antigen HLA klas I tidak secara langsung bertanggung jawab pada kerentanan terhadap penyakit lepra (De Vries, 1987; Soebono, 1996). Dari penelitian Todd (1990) di Lousiana, dibuktikan bahwa hanya HLA-DR2 dan HLA-DQ1 berhubungan dengan lepra, baik tipe Tuberculoid (TT) maupun tipe Lepromatosa (LL).

Sejak tahun 1973 telah dilakukan penelitian di bidang epidemiologi-genetik di berbagai negara di dunia dalam berbagai studi populasi yang bertujuan untuk menganalisis distribusi HLA-A, HLA-B dan HLA-DR pada penderita lepra dan kontrol yang sehat (Serjeantson, 1983). Dari Ethiopia, Thorsby (1973) melaporkan

tingginya frekuensi HLA-B21 pada semua tipe klinik lepra, kecuali tipe LL. **Escobar (1973)**, melakukan penelitian di Mexico dengan hasil kedua HLA-A2 dan HLA-A3 frekuensi rendah. Dari Spanyol **Kresler (1974)** melaporkan tingginya frekuensi HLA-B14. Dari benua Asia, oleh peneliti **Smith (1975)** dilaporkan dari India tingginya frekuensi HLA-B8 pada tipe LL dan rendahnya frekuensi HLA-A9 pada tipe TT. Dari Singapura dilaporkan oleh **Chan (1979)** adanya HLA-B17 yang tinggi pada tipe TT diantara penduduk Cina di sana (hasil berbagai laporan penelitian tersebut di atas dikutip dari **Job, 1980**).

Namun baru pada tahun 1978 **De Vries** dari Belanda melakukan penelitian berdasarkan "**Studi Famili**" (Analisa pedigree/garis keturunan). Dari penelitian yang dilakukan terhadap 16 keluarga di Suriname diperoleh hasil bahwa HLA-DR2 yang tinggi dianggap sebagai petanda genetik untuk kerentanan tubuh. Sedang HLA-DR6 yang tinggi dianggap sebagai petanda genetik untuk ketahanan tubuh. Kualitas ketahanan tubuh ini sangat menentukan variasi antar individu dalam gejala klinik yang terus berkembang setelah kena infeksi.

Dari berbagai penelitian atas bermacam-macam suku bangsa/ras di dunia ini, dapat diambil kesimpulan bahwa ada perbedaan petanda genetik antar bangsa/ras dalam kaitannya dengan penyakit lepra, karena setiap populasi bangsa/ras mempunyai variasi pola genetik yang tertentu.

Adapun berbagai keuntungan yang diperoleh dalam mempelajari adanya keterpautan pengendalian genetik pada lepra adalah mampu memprediksi individu yang beresiko tinggi terhadap perkembangan tipe lepra di kemudian hari dan sekaligus mengusahakan pengobatan pencegahannya (misal dengan vaksinasi),

disamping itu berbagai data yang dihasilkan dari berbagai penelitian populasi di dunia dapat mengungkap peranan HLA sebagai salah satu pengendali kontrol genetik pada lepra, secara lebih rinci. Dengan mengetahui pola HLA dan peranannya pada lepra dapat dipakai sebagai dasar pengembangan vaksin lepra di masa datang.

Sampai saat ini, masalah lepra yang masih belum tuntas dijelaskan adalah bidang patogenesis. Beberapa upaya telah dilakukan melalui berbagai penelitian dasar, dan sementara ini dapat disimpulkan, bahwa lepra menjurus ke suatu sebab yang multifaktorial, antara lain, faktor genetik dan imunologik. Semua faktor tersebut berinteraksi satu sama lain menghasilkan gambaran klinik penyakit lepra (**De Vries, 1976; Serjeantson, 1983; Bodmer, 1984; Van Eden dan De Vries, 1984; Fine, 1988;**).

Usaha pemahaman yang lebih mendalam terhadap setiap faktor tersebut sangat diperlukan, karena akan memberikan wawasan yang tepat dan mendasar bagi pemecahan masalah pengelolaan penyakit lepra. Misalnya identifikasi komponen genetik, atau faktor imun akan bermanfaat bagi pengurangan morbiditas baik pencegahan primer maupun komplikasi lepra (**WHO, 1990**).

Tujuan tersebut dimungkinkan karena kemajuan yang sangat pesat dalam bidang biologi-molekuler, yang ternyata membawa perubahan mendasar bagi perkembangan ilmu dalam lingkup biologi medik pada umumnya dan bidang genetik pada khususnya (**Bieguelman, 1965**).

Suatu pendekatan immunogenetik dalam suatu penyakit merupakan langkah awal yang tepat dan mendasar untuk aplikasi klinik di masa mendatang, diantaranya sebagai predisposisi genetik dari suatu penyakit (**Fine, 1988; de Vries, 1987, 1992;**

Judajana, 1994).

Bangsa Indonesia mempunyai keunikan karena terbentuk dari berbagai macam suku dan terpengaruh oleh berbagai ras/bangsa di dunia ini akibat migrasi penduduk dan arus gene yang terjadi pada masa yang lalu (**Rusdi, 1992; Panigoro, 1995).**

Berdasarkan keinginan memahami masalah patogenesis penyakit lepra pada populasi di Indonesia melalui pendekatan immunogenetik, maka penelitian ini bertujuan menelusuri asosiasi antara antigen HLA dengan penderita lepra pada populasi Indonesia di Ujung Pandang dan sekitarnya.

Untuk maksud tersebut, dipilihlah daerah sasaran yang berinsidensi lepra tinggi (prevalensi > 7%) di Sulawesi Selatan, yang kebetulan Kotamadya Ujung Pandang memenuhi persyaratan tersebut, serta penduduknya di dominasi oleh kedua suku mayoritas yaitu suku Bugis-Makassar.

Perhatian paling besar ditujukan pada antigen leukosit manusia (*Human Leucocyte Antigen* atau HLA). Hal ini dapat dipahami karena peran HLA yang amat penting dalam mengawali tercetusnya respons imun (**Kaplan dan Cohn, 1986, 1986b; Ottenhoff, 1994; Langrange 1996).**

Sistem HLA adalah kompleks molekul glicoprotein yang terdapat pada permukaan sel, yang ekspresinya dikendalikan oleh gen pada kromosom nomor 6 lengan pendek dan berfungsi sebagai petanda immunogenetik pada jaringan tubuh manusia dan berpengaruh pada respons imun (**Brycesson dan Pflatzgraf, 1990; Donegan dan Bossom, 1991; Harris, 1994).**

Landasan teori yang mendukung adanya asosiasi antara molekul HLA dengan

suatu penyakit, berupa beberapa hipotesis, antara lain teori gen respons imun (*Ir gene theory*) dan teori reseptor (Tiwari dan Terasaki, 1985; Bellanti, 1993).

Penelitian tentang dasar genetik lepra yaitu hubungan lepra dengan HLA klas I dan HLA klas II belum pernah dilakukan di Indonesia, namun bila berkaitan khusus dengan HLA klas II terhadap lepra subklinis dan klinis sudah pernah dilakukan oleh Soebono, tahun 1996 dengan hasil HLA-DR2, -DQB501, -DQ1 dan -DQ5 merupakan faktor resiko terhadap lepra lepromatosa, sedangkan HLA-DR12 merupakan faktor proteksi terhadap lepra secara keseluruhan pada populasi yang diteliti.

Penentuan molekul HLA klas I dan klas II di Indonesia sampai saat ini masih dilakukan dengan menggunakan teknik serologi (*lymphocytotoxic*). Teknik ini hanya dapat menetapkan spesifitas glikoprotein HLA yang terekspresi dipermukaan sel. Walaupun molekul tersebut penting dalam informasi imunologik, akan tetapi ini hanya merupakan representasi yang kasar dari molekul HLA yang disandi oleh urutan DNA pada kromosom 6. Pada kebanyakan kasus hal itu dapat menutupi heterogenitas antigen dan gen HLA (Browning and McMichael, 1996). Dengan perkembangan teknologi baru seperti penggunaan reaksi rantai polimerase (*Polymerase Chain Reaction* atau PCR) dimungkinkan identifikasi seluruh variasi urutan antigen dan gen HLA, sehingga diharapkan dapat diperoleh penjelasan dasar genetik lepra yang lebih baik.

Sejalan dengan tekad pemerintah Indonesia yang sesuai target global WHO yaitu "*Eliminasi lepra di tahun 2000*", yaitu pencapaian angka prevalensi lepra kurang dari 1 per 10.000 penduduk (Bechelli, 1994; Noordeen 1994; Fine, 1997;

Dep Kes RI, 1998), maka diperlukan kerja keras di segala bidang terutama bidang pelayanan dan penelitian serta terlibatnya partisipasi aktif dari seluruh lapisan masyarakat.

1.2 Rumusan Masalah

1. Adakah asosiasi antara jenis antigen / gen HLA tertentu dengan penyakit lepra tipe TT pada populasi suku Bugis-Makassar ?
2. Adakah asosiasi antara jenis antigen / gen HLA tertentu dengan penyakit lepra tipe LL pada populasi suku Bugis-Makassar ?
3. Berapakah resiko relatif jenis antigen / gen HLA tersebut pada masing-masing tipe lepra ?

1.3 Tujuan

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk menemukan jenis antigen / gen HLA yang rentan terhadap M Leprae pada suku Bugis - Makassar melalui pendekatan imunogenetik. Hal ini akan ditunjukkan dengan menilai hubungan tipe lepra dengan antigen / gen HLA klas I serta HLA klas II. Kuatnya hubungan tersebut dapat dinyatakan dengan estimasi resiko relatif (Odd's Ratio).

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menentukan jenis antigen / gen HLA yang berasosiasi dengan lepra tipe TT pada populasi suku Bugis - Makassar.
2. Menentukan jenis antigen / gen HLA yang berasosiasi dengan lepra tipe LL

pada populasi suku Bugis – Makassar.

3. Menentukan resiko relatif jenis antigen / gen HLA tersebut pada masing-masing tipe lepra.

1.4 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat antara lain :

1.4.1 Manfaat untuk pengembangan ilmu pengetahuan

1. Dapat digunakan sebagai dasar untuk mengidentifikasi genetik lepra pada populasi Indonesia. Dengan pengetahuan tersebut akan dapat lebih diyakinkan bahwa adanya antigen tertentu merupakan dasar genetik untuk timbulnya perubahan respons imun sebagai mekanisme patogenik lepra.
2. Dengan ditemukannya antigen / gen HLA yang berasosiasi dengan lepra, maka akan dapat dilakukan penelitian lebih lanjut untuk menetapkan urutan asam amino molekul HLA mana yang berperan. Hal ini selanjutnya akan dapat dijadikan dasar pengembangan vaksin di masa mendatang.

1.4.2 Manfaat untuk kepentingan praktis atau klinis

1. Dengan ditemukannya antigen / gen kerentanan terhadap lepra, maka akan dapat diketahui orang Indonesia yang mempunyai resiko lebih tinggi untuk timbulnya penyakit lepra.
2. Dengan diketahuinya individu yang beresiko tinggi untuk mendapatkan penyakit lepra, maka dapat dilakukan upaya pencegahan selektif, yang berarti memutuskan rantai transmisi infeksi.